

⑤①

Int. Cl. 2:

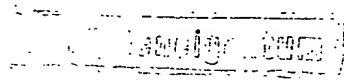
A 61 K 31-565

①⑨

BUNDESREPUBLIK  TSCHLAND

A 61 K  52

DEUTSCHES  PATENTAMT



DT 23 50 315 A1

①①

# Offenlegungsschrift 23 50 315

②①

Aktenzeichen: P 23 50 315.3

②②

Anmeldetag: 6. 10. 73

④③

Offenlegungstag: 17. 4. 75

③①

Unionspriorität:

③② ③③ ③① —

⑤④

Bezeichnung: Pharmazeutische und kosmetische Präparate zur äußerlichen Anwendung

⑦①

Anmelder: Dr. Carl Hahn GmbH, 4000 Düsseldorf

⑦②

Erfinder: Nichtnennung beantragt

⑤⑥

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:  
DT-AS 22 15 499

DT 23 50 315 A1

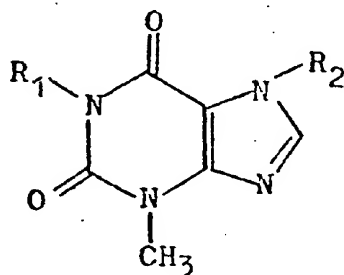
49 018Anmelder: Dr. Carl Hahn GmbH, 4 Düsseldorf

-----

Pharmazeutische und kosmetische Präparate  
zur äußerlichen Anwendung

-----

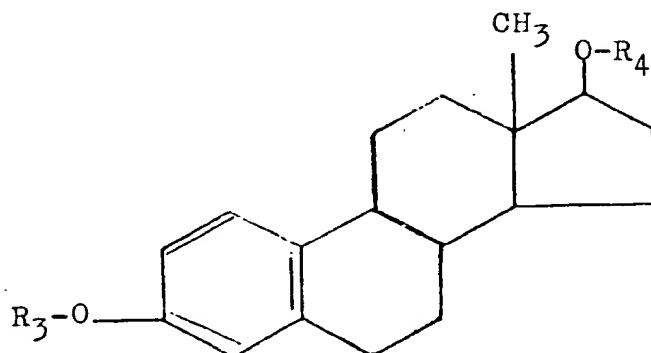
Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische und/  
oder kosmetische Präparate, die als Wirkstoffe  
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel I



509816/1151

worin  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff oder die Methylgruppe sind und mindestens einer der Substituenten  $R_1$  und  $R_2$  die Methylgruppe ist,

b) ein  $\Delta$ -Östradiol-Derivat der allgemeinen Formel II



worin  $R_3$  und  $R_4$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Fettacylgruppen mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest oder den Rest  $-SC_3Me$  darstellen, wobei Me das Kation eines Alkalimetalls, insbesondere das Natriumkation ist, und

c) ein Mucopolysaccharid

enthalten, wobei mindestens zwei der drei Verbindungen a), b) und c) anwesend sind. Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate die Verbindungen der Formel I in Mengen von 0,01 bis 1,2 Gew.%, die Verbindungen der Formel II in Mengen von 0,005 bis 0,1 Gew.% und die Mucopolysaccharide in Mengen von 0,01 bis 5,0 Gew.%.

Die Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate zur äußerlichen Anwendung sind zum größten Teil bekannt. Bei den Verbindungen der allgemeinen Formel I handelt es sich um

509816/1151

BAD ORIGINAL

die Xanthine Coffein, Theobromin und Theophyllin. Bei den Verbindungen der Formel II, in der  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff ist, handelt es sich um das bekannte Produkt  $\alpha$ -Östradiol. Diese Verbindungen stellen die geschlechtsunspezifische Form des Östrogens Östradiol dar. Bei den Mucopolysacchariden handelt es sich bevorzugt um Heparin und Heparinoide, die Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure und -sulphate A und B.

Die neuen Kombinationspräparate gemäß der vorliegenden Erfindung zeichnen sich durch eine synergistisch-verstärkte Wirksamkeit auf die Haut und insbesondere auf die Kopfhaut aus.

Bevorzugt sind solche erfindungsgemäße pharmazeutische Präparate, die als Xanthin das 1,3,7-Trimethylxanthin (Coffein) als  $\alpha$ -Östrogen-Derivat eine Verbindung der Formel II enthalten, worin  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome oder Fettsäurereste mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, ganz besonders bevorzugt Acetylgruppen, oder den Rest  $-SO_3Na$  darstellen, und als Mucopolysaccharid Heparin enthalten.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten neben den genannten Wirkstoffen zur Herstellung äußerlich anzuwendender pharmazeutischer und/oder kosmetischer Präparate übliche Träger-, Verdünnungs- und/oder Lösungsmittel. Die wichtigsten Formen der erfindungsgemäßen Präparate sind wässrig-alkoholische Lotionen, Wasser/Öl-Emulsionen, Öl/Wasser-Emulsionen, wasserfreie Salben sowie transparente und andere

509816/1151

BAD ORIGINAL

Gele. Für die Behandlung der Kopfhaut kommen bevorzugt wässrig-alkoholische Verbindungen der Formel I und II enthaltende Lotionen, für die Behandlung der Haut bevorzugt die genannten Emulsionen, Salben und Gele in Betracht, die Verbindungen der Formel II in Kombination mit Mucopolysacchariden allein oder in Verbindung mit einem Xanthin der Formel I. Speziell für die Akne-Behandlung werden Verbindungen der Formel I und II enthaltende alkoholhaltige Gele eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate können weiterhin Duftstoffe und/oder Farbstoffe enthalten. Sie können auch weitere zusätzliche Wirkungskomponenten ergebende Wirkstoffe, insbesondere Cholesterin, Lecithin, Nukleinsäuren, Pyrimidine, Purine und/oder Vitamine enthalten.

Die erfindungsgemäßen Präparate werden nach üblichen Verfahren hergestellt. Sie werden auf den für die Anwendung auf der Haut optimalen pH-Bereich mit für diesen Zweck geeigneten Puffersystemen wie Natriummonohydrogenphosphat/Kaliumdihydrogenphosphat (Phosphatpuffer) oder Natriumlactat/Milchsäure (Lactatpuffer) eingestellt. Für Haarpräparate ist der optimale pH-Bereich 6,0 bis 7,0, für Hautpräparate 5,4 bis 5,8.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der vorliegenden Erfindung.

509816/1151

BAD ORIGINAL

Beispiel 1

Herstellung von alkoholisch-wässrigen, Coffein und  $\alpha$ -Östradiol enthaltenden Lotionen.

a) <u>Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
Coffein	0,18
$\alpha$ -Östradiol	0,008
Isopropanol	35
Hexadecylalkohol	0,1
Eiweißhydrolysat	0,1
Konservans	0,3
Destilliertes Wasser	ad 100

b) <u>Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
Coffein	0,22
$\alpha$ -Östradiol	0,012
Isopropanol	60
Hexadecylalkohol	0,5
Eiweißhydrolysat	5,0
Konservans	0,3
Destilliertes Wasser	ad 100

Die Bestandteile wurden in Isopropanol und der wesentlichen Menge des destillierten Wassers vollständig gelöst und mit destilliertem Wasser auf 100 Gew.% aufgefüllt.

509816/1151

BAD ORIGINAL

Beispiel 2

Herstellung einer  $\alpha$ -Östradiol und  $\alpha$ -Heparin enthaltenden  
Wasser-in-Öl-Emulsion (W/O-Emulsion).

a) <u>Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
$\alpha$ -Östradiol	0,008
$\alpha$ -Heparin	0,12
Gemisch höher-molekularer Ester, vorwiegend Mischester aus Pentaerythrit-Fettsäureester und Zitronensäurealkoholester	7,0
Erdnußöl	10,0
Ölsäuredecylester	5,0
Bienenwachs, weiß	0,8
Vaseline, weiß	19,0
n-Octadecanol	3,0
$\alpha$ -Tocopherol (Antioxidans)	0,05
Phenonip (Konservierungsmittel)	0,3
Demineralisiertes Wasser	ad 100

b) <u>Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
$\alpha$ -Östradiol	0,012
$\alpha$ -Heparin	0,18
Gemisch höher-molekularer Ester, vorwiegend Mischester aus Pentaerythrit-Fettsäureester und Zitronensäurealkoholester	8,0
Erdnußöl	20,0
Ölsäuredecylester	4,0
Bienenwachs, weiß	2,0

509816/1151

BAD ORIGINAL

Vaseline, weiß	9,0
n-Octadecanol	5,0
$\alpha$ -Tocopherol (Antioxidans)	0,05
Phenonip (Konservierungsmittel)	0,3
Demineralisiertes Wasser	ad 100

Die Bestandteile wurden innig mit den wasserfreien Ölbestandteilen vermischt und sodann das demineralisierte Wasser unter heftigem mechanischen Rühren eingemischt.

### Beispiel 3

Herstellung einer  $\alpha$ -Östradiol und  $\alpha$ -Heparin enthaltenden Öl-in-Wasser-Emulsion (O/W-Emulsion).

<u>a) Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
$\alpha$ -Östradiol	0,008
$\alpha$ -Heparin	0,12
äthoxylierter Cetylstearylalkohol mit ca. 12 Molekülen Äthylenoxid pro Alkohelmolekül	2
Gemisch aus Mono- und Digly- ceriden der Palmitin- und Stearinsäure	12
2-Octyldodecanol	10
Capryl-Caprinsäuretriglycerid	15
1,2-Propylenglykol	5
Nipastat (Konservans)	0,18
Demineralisiertes Wasser	ad 100

509816 / 1151

BAD ORIGINAL



b) <u>Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
♂-Östradiol	0,012
♂-Heparin	0,17
äthoxylierter Cetylstearylalkohol mit ca. 12 Molekülen Äthylenoxid pro Alkoholmolekül	3
Gemisch aus Mono- und Digly- ceriden der Palmitin- und Stearinsäure	15
2-Octyldodecanol	20
Cyparyl-Caprinsäuretriglycerid	8
1,2-Propylenglykol	0,5
Nipastat (Konservans)	0,18
Demineralisiertes Wasser	ad 100

Die Bestandteile wurden wie im Beispiel 2 beschrieben ver-  
mischt.

#### Beispiel 4

Herstellung einer ♂-Östradioldiacetat und ♂-Heparin enthal-  
tenden, wasserfreien Salbe.

a) <u>Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
♂-Heparin	0,12
♂-Östradioldiacetat	0,01
Glycerinmonostearat	12,0
äthoxylierter Cetylstearylalkohol mit ca. 20 Molekülen Äthylenoxid pro Alkoholmolekül	2,5

509816 / 1151

Cholesterin	0,8
Lecithin	0,8
$\alpha$ -Tocopherol (Antioxidans)	0,05
Ölsäuredecylester	ad 100

<u>b) Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
$\alpha$ -Heparin	0,17
$\alpha$ -Östradioldiacetat	0,015
Glycerinmonostearat	16,0
äthoxylierter Cetylstearylalkohol mit ca. 20 Molekülen Äthylenoxid pro Alkoholmolekül	3,5
Cholesterin	1,0
Lecithin	1,0
$\alpha$ -Tocopherol (Antioxidans)	0,18
Ölsäuredecylester	ad 100

Die Bestandteile wurden in einer Salbenmühle (Dreiwalzwerk mit Hartporzellanwalzen) innig vermischt, bis eine homogene Salbe erreicht war.

#### Beispiel 5

Herstellung eines Coffein,  $\alpha$ -Östradiolsulfat-Natrium und  $\alpha$ -Heparin enthaltenden, transparenten Gels.

<u>a) Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
$\alpha$ -Östradiolsulfat-Natrium	0,008
$\alpha$ -Heparin	0,17
Coffein	0,4

äthoxylierter Cetylstearylalkohol mit ca. 30 Molekülen Äthylenoxid pro Alkoholmolekül	11,0
Polyolfettsäureester	18,0
Palmitinsäureisopropylester	6,0
Lecithin	0,8
Nipastat (Konservans)	0,2
Destilliertes Wasser	ad 100

<u>b) Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
α-Östradiolsulfat-Natrium	0,010
α-Heparin	0,25
Coffein	0,6
äthoxylierter Cetylstearylalkohol mit ca. 30 Molekülen Äthylenoxid pro Alkoholmolekül	13,0
Polyolfettsäureester	20,0
Palmitinsäureisopropylester	4,0
Lecithin	1,1
Nipastat (Konservans)	0,2
Destilliertes Wasser	ad 100

Der bei ca. 90°C geschmolzenen Fettphase wird ca. 2/3 der Wasserphase gleicher Temperatur zugegeben. Das entstandene Gel wird unter Rühren auf ca. 50°C abgekühlt, die Wirkstoffe in der restlichen Wassermenge gelöst oder aufgeschwemmt, zugegeben und der Rührprozeß kurz nach der Verteilung beendet, um die Einarbeitung von Luft zu vermeiden.

509816/1151

Beispiel 6

Herstellung eines Coffein und  $\alpha$ -Östradiolsulfat-Natrium enthaltenden Gels für die Aknebehandlung.

a) <u>Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
$\alpha$ -Östradiolsulfat-Natrium	0,01
Coffein	0,8
äthoxylierter Cetylstearylalkohol mit ca. 30 Molekülen Äthylenoxid pro Alkoholmolekül	11,0
Polyolfettsäureester	18,0
Palmitinsäureisopropylester	6,0
Äthanol 70 %	0,5
Lecithin	0,8
Bronopol (Konservans)	0,02
Destilliertes Wasser	ad 100

b) <u>Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsteile</u>
$\alpha$ -Östradiolsulfat-Natrium	0,07
Coffein	1,1
äthoxylierter Cetylstearylalkohol mit ca. 30 Molekülen Äthylenoxid pro Alkoholmolekül	13,0
Polyolfettsäureester	20,0
Palmitinsäureisopropylester	4,0
Äthanol 70 %	10,0
Lecithin	1,2
Bronopol (Konservans)	0,02
Destilliertes Wasser	ad 100

509816/1151

BAD ORIGINAL

Die Herstellung des Gels geschieht entsprechend Beispiel 5.

Bei den in den vorstehenden Beispielen aufgeführten Konservierungsmitteln Nipastrat<sup>R</sup> und Phenonip<sup>R</sup> handelt es sich um Produkte der englischen Firma Nipa Laboratories, London/England. Bei dem Konservierungsmittel Bronopol handelt es sich um 2-Brom-2-nitropropan-1,3-diol.

Patentansprüche: \_\_\_\_\_

509816 / 1151

BAD ORIGINAL

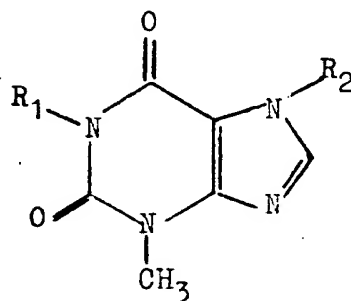
Anmelder: Dr. Carl Hahn GmbH, 4 Düsseldorf

. 13.

Patentansprüche

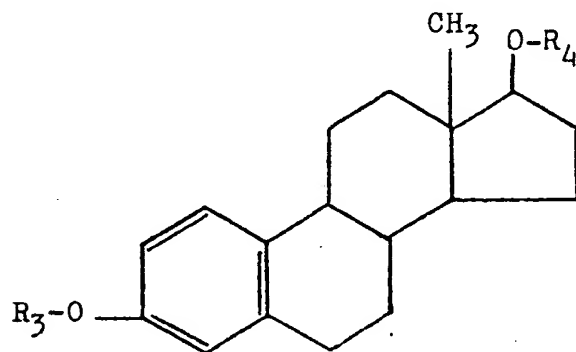
1. Pharmazeutische und/oder kosmetische Präparate zur äußeren Anwendung, enthaltend

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel I



worin  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome oder die Methylgruppe sind und mindestens einer der Substituenten  $R_1$  und  $R_2$  die Methylgruppe ist,

b) ein  $\alpha$ -Östradiol-Derivat der allgemeinen Formel II



worin  $R_3$  und  $R_4$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Fettacylgruppen mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest oder den Rest  $-SO_3Me$  darstellen, wobei Me das Kation eines Alkalimetalls ist, und

509816/1151

. 14 .

- c) ein Mucopolysaccharid enthalten,  
wobei mindestens zwei der drei Verbindungen a), b) und  
c) anwesend sind.
2. Präparate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
sie als Wirkstoff der Formel I das 1,3,7-Trimethylxanthin  
enthalten.
3. Präparate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß sie als  $\alpha$ -Östradiol-Derivat eine Verbindung der allge-  
meinen Formel II enthalten, worin R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Wasserstoff-  
atome, Fettsäurereste mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder  
den Rest -SO<sub>3</sub>Na darstellen.
4. Präparate gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß das Mucopolysaccharid Heparin ist.
5. Präparate gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,  
daß sie die Verbindung der Formel I in einer Menge von  
0,01 bis 1,2 Gew.% enthalten.
6. Präparate gemäß Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,  
daß sie die Verbindung der Formel II in einer Menge von  
0,005 bis 0,1 Gew.% enthalten.
7. Präparate gemäß Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet,  
daß sie das Mucopolysaccharid in einer Menge von 0,01 bis  
5,0 Gew.% enthalten.

509816/1151

